

Безопасность препаратов группы интерферонов: ретроспективный анализ спонтанных сообщений о нежелательных реакциях, зарегистрированных в Республике Крым

Матвеев Александр Васильевич¹, Егорова Елена Александровна¹, Корянова Ксения Николаевна², Бекирова Эльвира Юсуфовна¹, Сулейманова Назифе Ленуровна¹

¹ Институт «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, РФ;

² Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пятигорск, РФ

Корреспонденция, касающаяся этой статьи, должна быть адресована Е. А. Егоровой, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» 295051, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина 5/7. Электронная почта: elena212007@rambler.ru

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Современный фармацевтический рынок представлен множеством природных и синтетических (рекомбинантных) препаратов интерферонов, выпускаемых в различных лекарственных формах как для местного, так и для системного действия, однако данные о безопасности представленной группы препаратов достаточно ограничены, что требует дополнительного изучения особенностей и тяжести развития нежелательных реакций (НР) при применении представленной группы при лечении различных нозологий. Цель исследования – изучение основных проявлений и частоты развития НР при применении препаратов группы интерферонов у пациентов, проживающих на территории Республики Крым. Объектами исследования стали карты-извещения о НР, зарегистрированные в региональной базе (Республика Крым) данных НР ARCADE (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database) за период 01.01.2010–31.12.2018 гг. Анализ спонтанных сообщений осуществлялся по следующим показателям: соответствие дозы лекарственного препарата (ЛП), вызвавшего НР, возрасту пациента, показания к применению подозреваемого ЛП, распределение представленных случаев НР по способу введения ЛП, клиническим проявлениям НР, аллергологическому анамнезу пациентов, медикаментозной коррекции и мероприятий, направленных для купирования НР и количеству одновременно назначенных ЛП. За анализируемый период в базе данных ARCADE было зарегистрировано 57 случаев развития НР на препараты группы интерферонов. Лидером по частоте развития НР являлись препараты интерферона альфа-2b – общее количество зарегистрированных случаев НР составило 42 случая (73,7% от всего количества случаев НР). Наиболее частыми клиническими проявлениями НР являлись аллергические реакции немедленного типа (48 случаев, 84,2%), среди которых преобладали местные аллергические реакции в виде крапивницы, гиперемии, уртикарной сыпи (45 случаев, 79%). Аллергические реакции немедленного типа, представляющие угрозу жизни пациента, наблюдались в 3 случаях: 2 случая (3,5%) развития ангионевротического отека (отека Квинке) и 1 случай анафилактического шока на фоне введения препаратов интерферона альфа-2b. Полученные результаты свидетельствуют о достаточном риске развития угрожающих жизни состояний на фоне применения препаратов группы интерферонов, что требует от специалистов здравоохранения внимательного изучения аллергологического анамнеза пациента, а также контроля его самочувствия на всем этапе лечения.

Ключевые слова: интерфероны, нежелательные реакции, анафилактический шок, спонтанные сообщения, республика Крым

Введение

Появление и начало использования в клинической практике веществ, вырабатываемых в культурах клеток в ответ на заражение их вирусами и обладающих свойствами придавать устойчивость к вирусным инфекциям другим клеткам (интерферонов), пришлось на конец 1960-х годов¹ (Isaacs et al., 1957). Особенностью реализации противовирусного действия препаратов группы интерферонов является их способность индуцировать и/или активировать определенные клеточные белки, обладающие возможностью блокировать репликацию вируса за счет влияния на синтез нуклеиновых кислот, трансляцию вирусных белков и сборку вирионов (Денисов с соавт., 2017; Юнусов с соавт., 2019). Реализация представленного механизма действия позволяет использовать интерфероны с целью профилактики и лечения вирусных инфекций у различных категорий пациентов, включая беременных и лактирующих женщин, а также пациентов детского возраста (Суровенко с соавт., 2018; Баранова, 2016).

Современный фармацевтический рынок представлен множеством природных и синтетических (рекомбинантных) препаратов интерферонов, выпускаемых в различных лекарственных формах как для местного, так и для системного действия, однако данные о безопасности представленной группы препаратов достаточно ограничены, что требует дополнительного изучения особенностей и тяжести развития нежелательных реакций (НР) при применении представленной группы при лечении различных нозологий (Наровлянский с соавт., 2013; Василевский, 2015; Вахитов с соавт., 2019; Дьякова, 2016).

Цель исследования – изучение основных проявлений и частоты развития НР при применении препаратов группы интерферонов у пациентов, проживающих на территории Республики Крым.

Материалы и методы

Объектами исследования стали карты-извещения о НР, зарегистрированные в региональной базе (Республика Крым) данных НР ARCADE (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database) за период 01.01.2010-31.12.2018 гг. Критериями отбо-

ра карт-извещений о НР лекарственных средств стало наличие в категории «Лекарственные средства, предположительно вызвавшие НР» препаратов группы L03AB - интерфероны (в соответствии с анатомо-терапевтически-химической классификацией лекарственных средств, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения)².

Анализ спонтанных сообщений осуществлялся по следующим показателям: соответствие дозы лекарственного препарата (ЛП), вызвавшего НР, возрасту пациента, показания к применению подозреваемого ЛП, распределение представленных случаев НР по способу введения ЛП, клиническим проявлениям НР, аллергологическому анамнезу пациентов, медикаментозной коррекции и мероприятий, направленных для купирования НР и количеству одновременно назначенных ЛП.

Серьезность НР устанавливали в соответствии с определением, содержащимся в пункте 51 статьи 4 Федерального закона №61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств»³.

Определение частоты НР проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2016 пакета Microsoft Office.

Результаты

За анализируемый период в базе данных ARCADE было зарегистрировано 57 случаев развития НР на препараты группы интерферонов, что составило 0,82% от общего количества спонтанных сообщений, загруженных в базу данных ARCADE за период с 2010 г. по 2018 г. (6947 карт-извещений).

Распределение случаев НР по подозреваемому ЛП позволило выявить, что лидером по частоте развития НР являлись препараты интерферона альфа-2b (АТХ-код - L03AB05) – общее количество зарегистрированных случаев НР составило 42 случая (73,7% от всего количества случаев НР). Значительно реже НР наблюдались при применении природного интерферона альфа (АТХ-код - L03AB01) – 9 случаев, 15,8%. Единичные случаи НР наблюдались при применении интерферона бета-1b (3 случая, 5,3%), интерферона альфа-2a (1 случай, 1,7%), цепэгинтерферона альфа-2b (2 случая,

¹ Лечение интерфероном. Доклад научной группы Всемирной организации здравоохранения. 1984. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/38663/WHO_TRS_676_rus.pdf;jsessionid=4F3B8DA9512C496FCED37D171BE7E4F6?sequence=4

² Анатомо-терапевтически-химическая система классификации. Available at: <https://www.vidal.ru/drugs/atc>.

³ Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ (ред. от 04.06.2018) «Об обращении лекарственных средств». [Federal Law from 12.04.2010 №61-FL (revision from 04.06.2018) "About circulation of medicines". (In Russ.)]. URL: <http://legalacts.ru/doc/federalnyi-zakon-ot-12042010-n-61-fz-ob>.

Таблица 1.

Распределение случаев развития НР по количеству сопутствующих лекарственных препаратов

Количество сопутствующих лекарственных препаратов	Количество случаев развития нежелательных реакций	
	Абсолютное значение, ед.	Относительное значение, % (95% ДИ)
0	22	22 (20,86%-44,81%)
1	14	14 (8,92%-32,87%)
2	13	13 (7,43%-31,38%)
3	6	6 (0,0%-23,51%)
4	1	1 (0,0%-13,46%)
7	1	1 (0,0%- 13,46%)

3,5%). Изучение рациональности назначения и соответствия доз лекарственных препаратов возрасту пациентов позволило выявить, что в 9 случаях (15,8%) дозы интерферонов превышали разовые дозы, рекомендованные инструкцией по медицинскому применению.

Стоит отметить, что в 38,6% случаев (22 карты-извещения) НР наблюдались при назначении интерферонов в виде монотерапии, в остальных 35 случаях подозреваемые препараты были назначены одновременно с другими препаратами (табл.1).

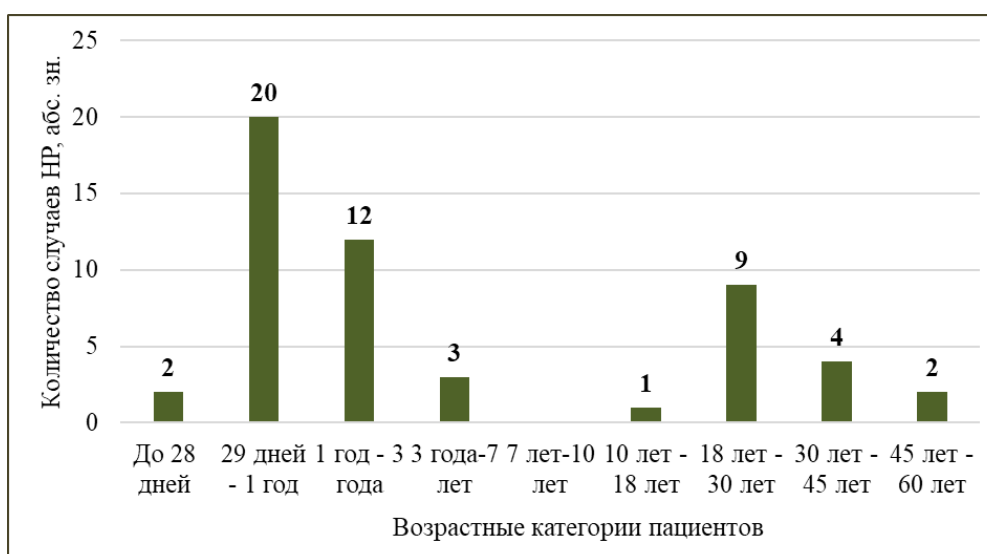
Наиболее частым путем введения представленных препаратов являлся ректальный путь введения (35 случаев, 61,4%), значительно реже препараты интерферонов вводились парентерально (внутривенно – 3 случая (5,3%), внутримышечно – 7 случаев (12,3%), подкожно – 4 случая (7%)). В единичных случаях препараты интерферонов вводились перорально, интраназально, внутривагинально.

В 3 случаях (5,3%) указания на путь введения препаратов отсутствовали.

Изучение особенностей пациентов по полу, возрасту и аллергологическому анамнезу позволило выявить следующие закономерности. Наиболее часто НР наблюдались у пациентов женского пола (36 случаев), составив более 63% от общего количества случаев НР. В остальных 21 случаях НР наблюдались у пациентов мужского пола. Распределение пациентов по возрастным категориям продемонстрировало, что большинство изученных случаев развития НР (38 случаев, 66,7%) наблюдались у пациентов детского возраста (до 18 лет). Наиболее часто НР были зарегистрированы в возрасте от 1 месяца до 1 года (20 случаев, 35,1%), реже при применении препаратов группы интерферонов у пациентов в возрасте от 1 до 3 лет – 12 случаев НР (21%). Распределение остальных случаев НР по возрастным категориям представлено на рис.1.

Рисунок 1

Распределение случаев развития НР на препараты группы интерферонов по возрастным категориям



Сбор аллергологического анамнеза пациентов позволил выявить, что в большинстве случаев (52 случая, 91,2%) аллергоанамнез был спокоен, в 4 случаях (7%) особенности аллергоанамнеза были неизвестны, в 1 случае (1,75%) наблюдалась лекарственная аллергия.

Основными показаниями к применению интерферонов являлись респираторные вирусные инфекции (41 случай, 87,2%), эрозии и полипы шейки матки (3 случая, 5,3%), рассеянный склероз (3 случая, 5,3%), вирус гепатита С (2 случая, 3,5%). В единичных случаях в картах-извещениях в категории «Показание к применению» содержались указания на вирус папилломы человека, мочекаменную болезнь, меланому, острый пиелонефрит. В 4 случаях показания к применению интерферонов в карте-извещении отсутствовали.

Клинические проявления НР представлены на рисунке 2. Целесообразно отметить высокую частоту развития аллергических реакций немедленного типа (48 случаев, 84,2%), среди которых преобладали местные аллергические реакции в виде крапивницы, гиперемии, уртикарной сыпи (45 случаев, 79%). Аллергические реакции немедленного типа, представляющие угрозу жизни пациента, наблюдались в 3 случаях: 2 случая (3,5%) развития ангионевротического отека (оте-

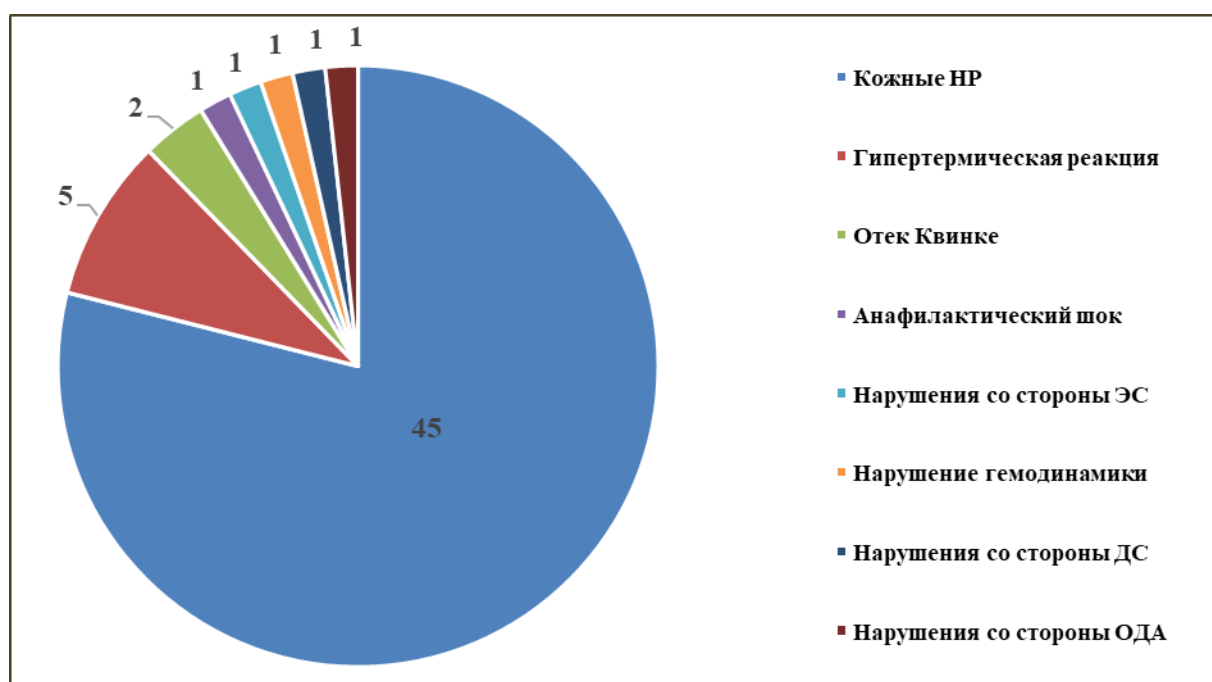
ка Квинке) и 1 случай анафилактического шока на фоне введения препаратов интерферона альфа-2b. В 5 случаях у пациентов детского возраста наблюдались гипертермические реакции, сопровождающиеся ознобом, слабостью и ломотой в теле. Нарушения со стороны эндокринной системы проявлялись увеличением показателя тиреотропного гормона гипофиза более 100 мкМЕ/мл, слабостью и сухостью кожи.

Изучение мероприятий, направленных на купирование НР, позволило выявить, что в большинстве случаев (44 случая, 77,2%) пациентам потребовалось проведение медикаментозной терапии. Основными группами препаратов, применяющихся для снижения выраженности НР, являлись антигистаминные препараты I и II поколений, глюкокортикостероиды, сорбенты.

Установление серьезности НР проводилось на основании изучения категорий НР, указанных в картах-извещениях. Согласно Федерального закона №61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств» к категории серьезных были отнесены случаи развития на фоне применения подозреваемого препарата временной нетрудоспособности (1 случай), госпитализации (8 случаев) и/или продления сроков госпитализации (4 случая), угрозы жизни пациентов (4 случая).

Рисунок 2

Распределение случаев развития НР по клиническим проявлениям



Примечание. ЭС – эндокринная система, ДС – дыхательная система, ОДС – опорно-двигательная система

Остальные 40 случаев развития НР на фоне применения интерферонов были отнесены к категории несерьезных.

Обсуждение

Анализ полученных результатов исследования безопасности препаратов группы интерферонов позволил выявить высокую частоту развития местных аллергических реакций, не представляющих угрозу жизни пациентов и отнесенных к категории несерьезных. Исследования зарубежных авторов подтверждают полученные нами данные. Так, частота развития местных аллергических реакций на фоне введения интерферонов согласно результатов исследований Vazquez-Lopez F. и Kerl K., составляла от 13% до 23% (Vazquez-Lopez et al., 2004; Kerl et al., 2003). Клиническими проявлениями таких НР являлись не только высыпания по типу уртикарной сыпи, но также буллезные и гранулематозные реакции, волчаночные и псориазические высыпания (Gallina et al., 2003). Причиной развития подобных осложнений может являться способность интерферонов обострять основное иммуноопосредованное заболевание (псориаз, саркаидоз) (Mistry et al., 2009). Кроме того, иммуномодулирующие свойства препаратов группы интерферона могут способствовать развитию у пациентов аутоиммунного тиреоидита с гипотиреозом или гипертиреозом, особенно у предрасположенных к этому пациентов (Dusheiko et al., 1997; Vassilopoulou-Sellin, 1994). Подобный единичный случай нарушения регуляции выработки тиреотропного гормона гипофиза наблюдался и в нашем исследовании.

Изучение особенностей развития НР со стороны центральной нервной системы на фоне применения интерферонов позволило выявить высокую частоту развития подобных реакций. Так, в исследовании Davoodi L. и соавт. частота развития усталости и перепадов настроения на фоне применения интерферонов составила 60,41% [95% ДИ=39,18-81,64%], а о бессоннице и повышенной тревожности сообщалось в 16,28% случаев [95% ДИ=6,59-25,98%] (Davoodi et al., 2018). Развитие нарушений памяти, тревожности, снижения когнитивных функций, депрессии на фоне длительного применения интерферонов описано также и в исследовании Valentine A.D. и соавт. (Valentine et al., 1998). В проведенном нами исследовании нарушений со стороны ЦНС выявлено не было.

Кроме того, получены достоверные клинические данные, что экзогенные интерфероны, являясь

сложными белковыми субстратами, могут вызывать нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (повышение уровня печеночных трансаминаз, тошнота, рвота), органов чувств, сердечно-сосудистой системы, а также гематологическую токсичность [Вахитов с соавт., 2019; Sleijfer et al., 2005).

Заключение

Изучение безопасности препаратов группы интерферонов позволило выявить высокие риски развития НР у пациентов детского возраста, проявляющиеся в большинстве случаев аллергическими реакциями немедленного типа. В 4 случаях НР представляли угрозу жизни пациента и требовали проведения неотложной медицинской помощи. Вероятность развития анафилактического шока и ангионевротического отека на фоне введения препаратов интерферона требует внимательного изучения аллергологического анамнеза пациента, а также контроля его самочувствия на всем этапе лечения.

Литература

- Баранова Е. А. (2016). Острые респираторные вирусные инфекции у детей: клинические особенности, современные возможности профилактики и лечения. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*, 2, 6–15.
- Василевский И. В. (2015). Клинико-фармакологическая стратегия использования в педиатрической практике индукторов интерферона. *Педиатрия. Восточная Европа*, 1, 88–100.
- Вахитов, Х. М., Пикуза, О. И., Вахитова, Л. Ф., Закирова, А. М., Ризванова, Ф. Ф. (2019). Индукторы интерферона в профилактике и лечении респираторных инфекций у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 64(3), 103–108. <http://dx.doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-3-103-108>
- Денисов, Л. А., Шолохов, И. В. (2017). Открытие интерферона и его клиническое применение. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*, 1(18), 23–31. <http://dx.doi.org/10.24411/2305-3496-2017-00019>
- Дьякова С. Э. (2016). Оптимизация терапии (частых) острых респираторных инфекций у детей: от теории к практике. *Практика педиатра*, 11/12, 10–13.
- Наровлянский, А. Н., Ершов Ф. И., Гинцбург А. Л. (2013). Интерфероны: перспективы направления исследований. *Иммунология*, 3, 168–172.

- Суровенко, Т. Н., Присеко, Л. Г. (2018). Применение препаратов интерферона и его индукторов в амбулаторной педиатрической практике. *Тихоокеанский медицинский журнал*, 4, 79-83. <http://dx.doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2018.4.79-83>
- Юнусов, А. Г., Зарифова, П. Г., Негматуллаева, С. М., Ниязова, Н. Н., Холова, Т. Н. (2019) Применение интерферонов в комплексной терапии дыхательных расстройств у недоношенных новорожденных. *Лечащий врач*, 6, 27-29. <http://dx.doi.org/10.26295/OS.2019.27.75.006>
- Davoodi, L., Masoum, B., Moosazadeh, M., Jafarpour, H., Haghshenas, M.R., & Mousavi, T. (2018). Psychiatric side effects of pegylated interferon α and ribavirin therapy in Iranian patients with chronic hepatitis C: A meta analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 16, 971-978. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6255>.
- Dusheiko G. (1997). Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 3, Suppl 1, 112S-121S. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.510260720>
- Gallina, K., Brodell, R. T., Naffah, F., & Nedorost S. (2003). Local blistering reaction complicating subcutaneous injection of pegylated interferon in a patient with hepatitis C. *Journal of Drugs in Dermatology*, 2, 63-7.
- Isaacs, A., Lindenmann, J., & Valentine, R. C. (1957). Virus interference. II. Some properties of interferon. *Proceedings of the Royal Society of London. Biological Sciences*, 147(927), 268-273.
- Kerl, K., Negro, F., & Lubbe J. (2003). Cutaneous side-effects of treatment of chronic hepatitis C by interferon alfa and ribavirin. *British Journal of Dermatology*, 149, 656
- Mistry, N., Shapero, J., Crawford, R. I. (2009). A review of adverse cutaneous drug reactions resulting from the use of interferon and ribavirin. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 10, 677-83. <http://dx.doi.org/10.1155/2009/651952>
- Sleijfer, S., Bannink, M., Van Gool, A., Kruit, W. H. J., Stoter, G. (2005). Side Effects of Interferon- α Therapy. *Pharmacy World & Science*, 27, 423. <https://doi.org/10.1007/s11096-005-1319-7>.
- Vassilopoulou-Sellin R. (1994). Endocrine effects of cytokines. *Oncology*, 8, 43-46.
- Valentine, A. D., Meyers C. A., Kling, M. A., Richelson, E., & Hauser P. (1998). Mood and cognitive side effects of interferon- α therapy. *Seminars in Oncology*, 25 (1 Suppl 1), 39-47.
- Vazquez-Lopez, F., Manjon-Haces, J. A., Perez-Alvarez, R., & Perez-Oliva N. (2004). Eczema-like lesions and disruption of therapy in patients treated with interferon-alfa and ribavirin for chronic hepatitis C: The value of an interdisciplinary assessment. *British Journal of Dermatology*, 150, 1046-7.

Safety of Interferon Products: a Retrospective Analysis of Adverse Reactions Spontaneously Reported in the Republic of Crimea

Alexander V. Matveev¹, Elena A. Egorova¹, Kseniya N. Koryanova²,
Elvira Y. Bekirova¹, Nazife L. Suleymanova¹

¹ Institute "Medical Academy named after S. I. Georgievsky FGAOU HE "KFU im. IN AND. Vernadsky", Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation;

² Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute - branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Pyatigorsk, Russian Federation

Correspondence concerning this article should be addressed to E. A. Egorova, S.I. Georgievsky Medical Academy of Crimean Federal University named after V. I. Vernadsky, 5/7 bul. Lenina, Simferopol, 295051, Russian Federation. Email: elena212007@rambler.ru

The modern pharmaceutical market is represented by a large number of natural and synthetic (recombinant) interferon drugs, available in different dosage forms for both local and systemic action, but the data on the safety of this group of drugs is rather limited. This requires additional study of the features and severity of adverse reactions (AR) associated with the use of this pharmaceutical group in the treatment of various nosologies. The aim of the study was to study the main manifestations and the incidence of AR when using drugs of the interferon group in patients living in the Republic of Crimea. The objects of the study were the cards-notifications about AR registered in the regional database (Republic of Crimea) of data of AR ARCADE (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database) for the period 01.01.2010-31.12.2018. The analysis of spontaneous messages was carried out according to the following indicators: correspondence of the dose of the drug that caused the AR, the patient's age, indications for the use of the suspected drug, the distribution of the presented AR cases by the route of drug administration, clinical manifestations of AR, patients' allergological history, drug correction and measures, directed to stop AR and the number of simultaneously prescribed drugs. During the analyzed period, in the ARCADE database 57 cases of AR of the interferons were registered. Interferon alfa-2b drugs were the leaders in the frequency of AR development. The total number of registered AR cases for them was 42 cases (73.7% of the total number of cases). The most frequent clinical manifestations of AR were allergic reactions of the immediate type (48 cases, 84.2%), among which local allergic reactions in the form of urticaria, hyperemia, papular rash predominated (45 cases, 79%). Immediate life-threatening allergic reactions after administration of interferon alfa-2b were observed in 3 cases: 2 cases (3,5%) of angioedema (Quincke's edema) and 1 case of anaphylactic shock. The results obtained indicate a sufficient risk of developing life-threatening conditions against the background of the use of drugs of the interferon group, which requires healthcare professionals to carefully study the patient's allergic history, as well as control his well-being at the entire stage of treatment.

Keywords: interferons, adverse reactions, anaphylactic shock, spontaneous reports, Republic of Crimea

References

- Baranaeva E. A. (2016). Acute respiratory viral infections in children: clinical features, current potential of prevention and treatment. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e* [International Review: Clinical Practice and Health], 2, 6–15.
- Vasilevskiy I. V. (2015). Clinical and pharmacological strategy for the use of Interferon inducers in pediatric practice. *Pediatriya. Vostochnaya Evropa* [Pediatrics. Eastern Europe], 1, 88–100.
- Vakhitov, H. M., Pikuza, O. I., Vakhitova, L. F., Zakirova, A. M., & Rizvanova, F. F. (2019). Interferon inducers in prevention and treatment of respiratory infections in children. *Rossiiskij vestnik perinatologii i ginekologii*, 3(3). <https://doi.org/10.36107/hfb.2021.i3.s117>

- tologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics], 64 (3), 103–108. <http://dx.doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-3-103-108>
- Denisov, L. A., & Sholokhov, I. V. (2017). The discovery of interferon and its clinical use. *Infekcionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie* [Infectious Diseases: News. Opinions. Teaching], 1(18), 23–31. <http://dx.doi.org/10.24411/2305-3496-2017-00019>
- Dyakova, S. E. (2016). Optimization of the treatment of (frequent) acute respiratory infections in children: from theory to practice. *Praktika pediatria* [Praktika Pediatria], 11/12, 10–13.
- Narovlyansky, A. N., Ershov, F. I., & Gintsburg, A. L. (2013). Interferons: Prospects for Research Directions. *Immunologiya* [Immunology], 3, 168–172.
- Surovenko, T.N., & Priseko L.G. (2018). the use of interferon and its inducers in outpatient pediatric practice. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal* [Pacific Medical Journal], 4, 79–83. <http://dx.doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2018.4.79-83>
- Yunusov, A.G., Zarifova, P.G., Negmatullaeva, S.M., Niyazova, N.N., & Kholova, T.N. (2019) The use of interferons in the complex therapy of respiratory disorders in premature infants. *Lechashchij vrach* [Attending physician], 6, 27–29. <http://dx.doi.org/10.26295/OS.2019.27.75.006>
- Davoodi, L., Masoum, B., Moosazadeh, M., Jafarpour, H., Haghshenas, M.R., & Mousavi, T. (2018). Psychiatric side effects of pegylated interferon α and ribavirin therapy in Iranian patients with chronic hepatitis C: A meta analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 16, 971–978. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6255>.
- Dusheiko G. (1997). Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 3, Suppl 1, 112S–121S. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.510260720>
- Gallina, K., Brodell, R. T., Naffah, F., & Nedorost S. (2003). Local blistering reaction complicating subcutaneous injection of pegylated interferon in a patient with hepatitis C. *Journal of Drugs in Dermatology*, 2, 63–7.
- Isaacs, A., Lindenmann, J., & Valentine, R. C. (1957). Virus interference. II. Some properties of interferon. *Proceedings of the Royal Society of London. Biological Sciences*, 147(927), 268–273.
- Kerl, K., Negro, F., & Lubbe J. (2003). Cutaneous side-effects of treatment of chronic hepatitis C by interferon alfa and ribavirin. *British Journal of Dermatology*, 149, 656
- Mistry, N., Shapero, J., Crawford, R. I. (2009). A review of adverse cutaneous drug reactions resulting from the use of interferon and ribavirin. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 10, 677–83. <http://dx.doi.org/10.1155/2009/651952>
- Sleijfer, S., Bannink, M., Van Gool, A., Kruit, W. H. J., Stoter, G. (2005). Side Effects of Interferon- α Therapy. *Pharmacy World & Science*, 27, 423. <https://doi.org/10.1007/s11096-005-1319-7>.
- Vassilopoulou-Sellin R. (1994). Endocrine effects of cytokines. *Oncology*, 8, 43–46.
- Valentine, A. D., Meyers C. A., Kling, M. A., Richelson, E., & Hauser P. (1998). Mood and cognitive side effects of interferon- α therapy. *Seminars in Oncology*, 25 (1 Suppl 1), 39–47.
- Vazquez-Lopez, F., Manjon-Haces, J. A., Perez-Alvarez, R., & Perez-Oliva N. (2004). Eczema-like lesions and disruption of therapy in patients treated with interferon-alfa and ribavirin for chronic hepatitis C: The value of an interdisciplinary assessment. *British Journal of Dermatology*, 150, 1046–7.